Bejelentés ügyszáma: Közzétételi szám:

860935 42938

Bejelentés napja:

19860102

Lajstromszám: Elsőbbségi adatok: 196303

Közzététel napja: Megadás meghírdetése: 19870928 19881128

'λ.

WO8600001 - 19860102, GB8501015 - 19850116

NSZO:

A61K-009/72; A61K-009/12; A61K-047/00

Magyar cím:

Eljárás klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó aeroszolos gyógyszerkészítmények előállítására

PROCESS FOR PRODUCTION OF AEROSOL MEDICAL PREPARATIVES CONTAINING AS BLASTING MATERIAL CHLOR-FLUOR HYDROCARBON

. Bejelentő:

Riker Laboratories Inc., Northridge, California, US

Feltaláló:

Jinks, Philip Anthon, Leicestershire, Mountsorral, GB Bell, Alexander, Nottinghamshire, Beeston, GB Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

Kivonat:

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01-20 tömegrész glicerinfoszfatid jelenlétében homogenizálják.

BEST AVAILABLE COPY

(19) HU

SZABADALWI LEÍRÁS

(13)(11)

196 303 B

Nemzetközi

osztályjelzet: (51) Int. Cl.4:

A 61 K 9/12;

A 61 K 9/72; A 61 K 47/00

RAYDAM NÉPKÖZTÁRSASÁG



CODAZERO TALÁLMÁNYI HIVATAL

(21) (935/86)

(22) A bejelentés napja: 86. 01. 02.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 85. 01. 16.

(31) (8501015)

(86) Nemzetközi bejelentés szám: PCT (GB 86) 00001

(87) Nemzetközi közzétételi szám: W 086/04233

(41) (42) Közzététel napja: 87. 09. 28.

(45) A leirás megjelent: 89. 03. 30.

Feltaláló(k): (72)

Jinks, Philip Anthony, Mountsorrel, Leicestershire; Bell, Alexander, Beeston, Nottinghamshire, GB; Fischer, Franz Xaver, Richen, CH

Szabadalmas: (73)

Riker Laboratories, Northidge, US

(54) ELJÁRÁS KLÓR-FLUOR-SZÉNHIDROGÉN HAJTÓANYAGOT TARTALMAZÓ AEROSZOLOS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerin-foszfatid jelenlétében homogenizálják.

A találmány tárgya eljátás cereszeles klór-hagyszénhidrogén hajtésnyagot turtalmané, helyi, end. pulmenáris vagy nazális adagailsza alhalmas gyógyszerkészítmények előállatósá a a hatasánjag oldhalós ságánuk növelésével.

The state of the s

Az actori sies gyfgys el la hmenysk hajtfanya-gakent általában klór-mur-szinhidregének, legypeldául triklór-inchefluor-metán (Propellent 11), dil Jórtetrafluor-eián (Propollent 114) vagy diklór-difluormetán (Propeilent 12) keveréhét alkalmazzák. A hatóanyag általában oldat vagy finomeloszlású diszperzió formájában van jelen. Endopulmenáris vagy nazális inhalációs készítményekben a részecskeméret 2-5 mikron hözötű értek kell hogy legyen.

. 773 . . What I was a supplied and the second of the second o Felifitelezzi z. 1825 - 1831 bilya nat ar zak készőnhesz Rogy a valódi el hat fernallaben jelenseső hatéanyag a glice in-ferziava mies dilhim bötödil, és ez lehető i teszi, horma hajtónny aghan torábbi elercerkék ele désficiale. As of selfal folyamat Altohetően az alabhta i dansi majyi Kabur

| aktív hotóanyag | | hajtýmynghas, öldett hotomy, g | | , ik eta oker, fatid micedáld, al s gyesült hatóang as |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| | kezdeti oldódási folyamat | | mice to us olded by following | |

وازد

A klór-fluor-szénhidrogén aeroszolos hajtóanyagekban azonban nagyon kevés hatóanyag oldható közvetlenül. Az oldódás elősegítésére általában poláris társoldószereket, így például etanolt alkalmaznak. A kapott oldat azonban a társoldószer és a hatóanyag vagy társoldószer és a hajtóanyag között végbemenő reakció miatt igen gyakran instabillá válik.

Továbbá, hs a hatóanyag oldásához tál sok oldószer, például etanol szükséges, a kapott spray-készítmény cseppmérete bizonyos aikalmazásokhoz, igpéldául endopulmonáris inhaláláshoz, tél nagy.

Az aktív hatórnyagok szuszpendálását az aeroszolos hajtóanyagban általában úgy végzik, hogy a ható anyagot a kívánt szemeseméretre aprítják, majd felü letaktív anyag jelevlétében a hajtóanyagban szuszpeň dálják. Ennek az eljárásnak a hátránya, hogy a hatóanyag-szemesék agylemerálódhatnak, így méretűk megnő, és a tartály falán még felhasználás előtt adszorbeálódhatnak. Így felt csználás előtt az egyenletes adagolas érdekében minélig fel kell rázni.

A találmány célja eljárás biztosítása acroszeles gyógyszerkészítmények előállítására, amely révén a fenti hátrányok Fikösző bölheték.

A találmány értelmében aeroszolos készítményeker állitunk elő, emelyek egy tagy több klór-fluor-szén-hidrogén hajtóanyagot, gleerin-foszfatidot és altíti hatóanyagot tartalmazzak és a hatóanyag a készítményben oldott formában van jelen.

A találmány szerinti eljárássál glicerin-fosztátids Rent cgy vagy több hör etkerő vegyületet alhalmazin. tunki

forzfatidil-hoffa (lecina) forefoldlich erelenden forest. Per forthillibration. faszlotiki-roczan forefatid of teritoring forgfyrid sold

というというというというというというというながられている。

MogNationers in a surface, the process of the proce i gy r gliczen Grafi Grafi

25 Bár a talf ka hay szeri all effentar ken Manut készés wenyth, error of organization of the second and the partitions Sodi old teak lätszanes, kao-, vaigy-ban miscilideis oldatok

wided by for a suit

A találm iny storioto lijúrússal a gyógyszerkészit mónyel et úgy allítjuh ell, hogy a glicerin-festfotiá-99 bol, a hateanyagitél és l'e miret li hajténayagbe caveaeră never issel de idette emban a deste al elnyeréselg blo 50 % hémortéléteten tégzett a clégités sel konceptrál to Meser i inszazolá, anglid a kep sali a . central come a Covabibility of Canadago by Maliat Freque tert 120 at is Propolice Midggel thaver 9k.

A finálmány szervek hárva Haga Saytegás. foszfati felikultar alkajmacunk glucelpalee fill ükma mirel er a ligkevestet til dens han legtra morabiner advell av eldhettisaget i liverfat dilet eller egyrrere medrzereksel ut Nakob ut mit oranityák et a silki tö hedelemben kött elem szittőrásító tarjagok i öl ki tö dulva (Epikutan Lett) a tas hatya (gjattman) et

Figure 5100. Lips iff to a Accordance by the first of antique of the following and the first of the first of

aunol jelenfére) a di la same la la la segui a 30 Russen Bloom Carlo Barrell State a hipoid sas con the contract a Millerté a Jook

A foldhafny sacrota call over to

20

30

35

40

45

50

3.5

ta,17,21 - trihidroxi - 16béta - metil - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionat származéka, betamethason (9 - fluor - 11béta,17,21 - trihidroxi - 16béta - metil - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - diont) és dipropionat, acetát, valerát, fumarát származéka, továbbá például a salbutamol bázis (alfa¹ - /(terc - butil - amino) - metil/ - 4 - hidroxi - m - silén - alfa,alfa " - diol), az atropin bázis (endo(+) - alfa - (hidroxi - metil) - benzol - ecetsav - 8 - metil - 8 - aza - biciklo(3.2,1)okt - 3 - il - észter), prednisolon (11béta,17,21 - trihidroxi - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - diont), formoterol bázis (2 - hidroxi - 5 -/(1R,F) - 1 - hidroxi - 2 - 991R,F) - 2 - (p-metoxi - fenil) - 1 - metil - etil) - amino) - etil/ - formanilid), fumarát és hemiszulfát.

Felhasználhatók még továbbá az alábbi hatóanyagok is: Anoretic-félék, például benzfertamin-hidroklorid, klór-fentermin-hidroklorid, antidepressziós hatóanyagok, például amitriptilin-hidroklorid, imipramin-hidroklorid, antihipertenzív hatóanyagok, például clonidin-hidroklorid, antineoplasztikus hatóanyagok, például actinomycin C, paraszimpatolitikus hatóanyagok, például atropin bázis, dopaminerg hatóanyagok, például bromocriptin-mezilát, narkotikus analgetikusok, például buprenorpin-hidroklorid, béta-receptor-blokkolók, például propranolol (1 -(izopropil - amino) - 3 - (1 - naftil - oxi) - 2 - propanol) - hidroklorid, Corticosteroidok, például lacicorton, hidrocortison (11béta,17,21 - trihidroxi - pregn - 4 en - 3,20 - dion), fluoricolon acetonid (6alfa.9 - difluor - 11béta, 21 - dihidroxi - 16alfa, 17 - (1 - metil - etilidén) - bisz(oxi) - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion), triamicolon acetonid (9 - fluor - 11béta,21 - dihidroxi - 16alfa,17 - /1 - metil - etilidén - bisz(oxi)/ - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion), prosztaglandinok, például dinoproszt trometanol, szimpatomimetikus hatóanyagok, például xilometazolin (2 - //4 - (1,1 - dimetil - etil) -2.6 - dimetil - fenil) - metil) - 4.5 - dihidro - 1H imidazol) - hidroklorid, minor trankvillánsok, például diazepam (7 - klór - 1,3 - dihidro - 1 - metil - 5 - fenil - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), lorazepam (7 - klór - 5 - (o - klór - fenil) - 1,3 - dihidro - 3 - hidroxi - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), vitaminok, például folsav, nikotinamid, bronchodilatátorok, például clenbuterol-hidroklorid, bitolterol-mezilát (4 - /2 -(terc - butil - amino) - 1 - hidroxi - etil/ - o - fenilén di(p - toluát) - metán - szulfonát), szexuálhormonok. például etinilösztradiol, levonorgestrel.

A hatóanyag/glicerin-foszfatid/társoldószer (ha szükséges)/klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyag arány különböző körülményektől függ:

1. a végső készítményben megkívánt hatóanyagkoncentrációtól,

2. a glicerin-foszfatid oldhatóságától az adott hajtóanyag-keverékben,

3. a spray-készítményből távozó szemcsék részecskeméretétől, valamint párolgási tulajdonságaitól (inhalációs készítmény esetén a glicerin-foszíatid és Propellent II mennyiségét a lehető legkisebb értéken kell tartani. Amennyiben ezek az optimálisnál nagyobb mennyiségben vannak jelen, megnő a távozó és kipermetezett szemcsék mérete a készítmény kisebb illékonysága következtében,

4. a hatóanyag hajtóanyagban yagy a hajtóanyag/ tórsoldószer rendszerben való oldhatúságától. A találmány szerinti eljárásnál előállított készítményeknél például a következő hajtóanyagokat alkalmazhatjuk:

The state of the s

| | Propellent 11 | (triklór-monofluor-metán) |
|----|----------------|-------------------------------------------|
| 5 | Propellent 12 | (diklór-difluor-metán) |
| | Propellent 13 | (monoklór-trifluor-metán) |
| | Propellent 21 | (diklór-monofluor-metán) |
| | Propellent 22 | (mono-diffuor-metán) |
| | Propellent 113 | (triklór-trifluor-ctán) |
| 10 | Propellent 114 | (diklór-tetrafluor-etán) |
| | Propellent 115 | (monoklór-pentafluor-etán) |
| | Propellent 500 | (73,8 % diklór-difluor-metán |
| | • | és 26,2 % 1,1-difluor-etán aze- |
| | | otróp keveréke). |
| 15 | A 4 | to at a figure a to a substitution of the |

A találmány szerinti eljárással nyert készítmények a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagok mellett más hajtóanyagot is tartalmazhatnak, igy például dimetilétert (DME).

A találmány szerinti eljárással előállított készítmények összetétele például az alábbi:

hatóanyag/glicerin-foszfatid = 1 - 500 : 100, glicerin-foszfatid/hajtóanyag = 0,01 - 20 : 100. Sok hatóanyag esetében a hatóanyag aránya:

hatóanyag/foszfatid-glicerin = 1-31:100, előnyösen 2-20:100,

a glicerin-foszfatid/hajtóanyag = 0.01 - 10: 100, előnyösen 0.01 - 3: 100.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal közelebbről illusztráljuk.

1. példa

Beclomethason dipropionát szolubilizálása

Összetétel:

| (a) Beclomethason dipropionát | l mg/ml |
|-------------------------------|------------|
| (b) Epikuron 200 | 14 mg/ml |
| (c) Propellent 11 | 270 mg/inl |
| (d) Propellent 12 | 1080 mg/ml |
| | 1365 mg/ml |

Az (a) – (c) komponenseket 25 °C-on kb. 10 percig keverjük, majd a kapott koncentrátumot a töltésre alkalmas hőmérsékleten, általában – 60 és + 20 °C hőmérsékleten a (d) komponenssel elkeverjük.

A senti módon eljárva stabil oldatot nyerünk.

2. példa

Salbutamol bázis szolubilizálása

55 Összetétel:

| | (a) Salbutamol bázis | 2 mg/ml |
|----|----------------------|------------|
| | (b) Epikuron 200 | · 14 mg/ml |
| | (c) Propellent 11 | 339 mg/ml |
| 60 | (d) Propellent 12 | 1018 mg/ml |
| | | 1373 mg/ml |

Az I. példában leírtak szerint járunk el, azzal a kölönbréggel, hogy a szolubilizálást 30 percig 50 °C körrérsékleten végezzük. Stabil oldatot nyerünk.

| •• |
|----|
| |
| |

Airny la hácia se là hfócallása

| Összetételt | |
|-------------------|------------|
| (a) Atropin bázis | ling inf |
| (b) Epikuron 20 (| 4 mg rul |
| (c) Propellent II | 170 mg/mt |
| (d) Propellent 12 | 1680 mg ml |
| | 1355 mg m! |

Az I. példában leírtuk szerint eljárva stabil oldatot nyerünk.

4. péida

A fentick szerint eljárva aeroszolos készítményekhez alkalmas stabil koncentrátumot nyertűnk az alábbi gyégyszer hatóanyagok alkalmazásával: prednisolen, betametazon acetát, betametazon valerát, betametazon dipropionát és betametazon szabad alkohól. Az arányok minden esetben a következők: Hatóanyag: Epikuron 200: Propellent !! =

5. pělda

= 1:14:270.

Formeterol vegyületek szolubilizálása

| Az | alábbi összetételű készítmén | yeket állítottuk elő: |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (i) | Formoterol hidroklorid Aszkorbil palmitát Epikuron 200 Propellent 11 Propellent 12 | 0.2000 mg/ml 0.2000 mg/ml 2.7000 mg/ml 341.4125 mg/ml 1024.2375 mg/ml 1368,7500 mg/ml |
| (ii) | Formoterol hidroklorid Vitamin E acetát Epikuron 200 Propellent 1 i Propellent 12 | 0.2400 mg/ml 2,7000 mg/ml 2,7000 mg/ml 339,8400 mg/ml 1019,5200 mg/ml 1365,0000 mg/ml |
| (iii) | Formoterol hidr, klorid | 0.1800 mg/ml |

| | пірета 845 жента | 2.7000 mg/m/ |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| | Propolient 11 | 202,0680 mg/mi |
| | Propellent 12 | 1!45,0520 mg/m! |
| | | 1350,0000 mg/ml |
| $\ell(\mathbf{v})$ | Formoterol bázis | 0.1600 mg/ml |
| | Lipoid \$45 izcitin | 2,7000 mg ml |
| | Propellent II | 202,0710 mg/ml |
| | Propollant 12 | 1145,0690 mg ml |
| | | 1350.0000 mg/mi |

| ()) | Hormatica de l'estimatific | 0.1600 mg mi | |
|-------|----------------------------|-----------------|-----|
| | Lipcid 845 is with | 2.7000 mg mi | : : |
| | Propoletti II | 192.0719 mg w | |
| | Prometter (17 | 1145.0690 mg mt | |

\$1.74.74 mg mg

196 303

15

20

25

30

55

40

45

50

3.5

| , | f | Construct formers With the restrict Park of A 20 a Park of | 0.041 + may and 2 7010 mg = 4 2.500 mg = 4 333 4 40 mg ma 1019.5210 mg and 1025.5110 mg ma |
|----|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | (v#) | Forms terof firmarily Upikuron 200 Propolicat 11 Propolicat 12 | 0,2400 mg ml 2,7000 mg ml 2,5150 mg/ml 1/01,5450 mg/ml 1/05,0000 mg/ml |

A fenn heszliményekbe E vitamin nectátot és asta Lathi jumitátot adagaitvak antiazálánsként. Ezek az adyagok az chiat fizilm jakanzőli nem változtattáli mag.

A kisritményeket égy állítettuk elé, hogy a hand orgagból, a felületaktás anyegbél a Propellent 11-hől az natársádánakálálálálákasallaszt menn át keszertélt 45-fő 10 bőmeisékleten, majd a kapott oldatot a töltési hőméisékletesk magfelelő intéken elkevertük e Propelient 12-vel.

6. péida

A fentiekhez hasonlóan eljárna különböző készírményeket állítottunk elő a következő hatóanjagok alkelmazásávak Diazapáin. Lorazepa, Propranok hidroklerid, Hidrocortion, Fluocinolon acetonid. Triameinolon acetonid.

A hészamenyenhen a haddanjag i Lipoid S100 : Propellent 11 gránya 1 : 7 : 135 volt. Minden esetben tierto oldata: nyettönk.

Az összehasonlító készítményekben, amelyeknél nem alkalmaztunk Lipvið S160-at, a hatóanyag szuszpendióban maradt.

7. 6000

Was Absence he waste in a hold subtracti

1:7:138 a /ayban xilemetavetin blévet le 1. Li-peid \$100 és Propellen 1): tkunanzísával áltítottu ilt elő készítményi az összáhason ilő készítményi Lipeid \$100-ar num tertaka zárt bánálát csolhar 50°°C hőmérsekleten való á ára. Leverfe attás janttás menyirégő hatásanyi g manulta az varsamián a Tarbor 4.1% etanok adaga anak mine a varsamián a Tarbor 5.1% pero listerés a ala a Libeid 7. Manutah adagá a ményell diata oldátat adagá a kenyirés á hája á varsamányil diata oldátat adagá a kenyirés áran a kenyiltanak hásaítanát, szer listásáta a a a tarbor a a fizitat a a a fizitati a a a fizitati a a tarbor a a fizitati a a fizitati a a fizitati a a a fizitati a a a fizitati a a fizitati a a fizitati a a a fizitati a a a fizitati a a a fizitati a fizitati a a fizitati a fizitati a fizitati a fizitati a a fizitati a fizita

A finantial transition of hepseles and business of the superior for the superior of the superior

10

15

20

25

30

35

40

45

50

264,3 mg/ml 30 %

616,7 mg/ml 70 %

8. pėlda

Diazepam tartalmů aeroszolos készitmény

A következő összetételű készítményeket állitottuk elö:

| ~ (a) | Diazepam Lipoid S100 Propellent 11 Propellent 12 | 20 mg/ml 7 mg/ml 370,5 mg/ml 30 % 864,5 mg/ml 70 % |
|-------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| | 110000000000000000000000000000000000000 | 1262,0 mg/ml |
| - (ხ) | Diazepam Lipoid S100 | 20 mg/ml 7 mg/ml |

A készítmények mindegyike stabil oldatot eredményczett.

Propellent 11

DME

9. példa

Propellent 113 és 115 alkalmazása szolubilizált készíta:ényeknél

A következő összetételű készítményeket állítottuk elő:

| Lorazepam | 1,87 mg/ml |
|----------------|----------------|
| Lipoid S100 | 13,09 mg/ml |
| Propellent 113 | 252,59 mg/ml |
| Propellent 115 | 126,29 mg/ml |
| Propellent 22 | 884,06 mg/ml |
| • | 1277,90 mg/ral |

A Lorazepamból, Lipoid S100-ból és Propellent 113-hól 50 °C-on 10 perces kezeléssel koncentrátumot nyertünk, majd ehhez adagoltunk a Propellent 115-öt és Fropellent 22-öt. Ily módon stabil oldatot nyertünk.

10. példa

Propellent 500 (azeotrop) alkalinazása szolubilizált készitményeknél

A következő készítményt állítottuk elő:

| Propranolol HCl | 3,02 mg/ml |
|-----------------|---------------|
| Lipoid Sigg | 21,14 mg/ml |
| Probellent 11 | 407,65 mg/ml |
| Propellent 500 | 951,19 mg/ml |
| | 1383,00 mg/ml |

A kapott készítmény stabil oldat.

11. példa

Bitolterol mezilát szolubilitálása

Összetétel:

| Bitolterol mezi- | 4,000 mg/ml | 8,000 mg/ml |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Lipoid S100 Propellent 11 Propellent 12 | 10,000 mg/ml 201,300 mg/ml 1140,700 mg/ml | 20,000 mg/ml 199,200 mg/ml 199,200 mg/ml |
| | 1356,000 mg/ml | 1356,000 mg/ml |

A szolubilizálás a Propellent II (lecitin) hatóanyagrendszerben könnyen végbemegy szobahőmérsékleten és stabil oldatot nyerünk. Még - 60 °C-on is, így a nyomás alatti töltést ezen a hőmérsékleten könnyen elvégezhetjük.

12. példa

Lacicorton szolubilizálása

Összetétel:

| | (a) mg/ml | (a) nıg/ml |
|---------------|--------------|---------------|
| Lacicorton | 2,00 | 5,00 |
| Lipoid S100 | 7,00 | 14,00 |
| Propellent 11 | 271,20 | 408.60 |
| Propellent 12 | 1084,80 | 953,40 |
| ·• = | 1365,00 | 1381,00 |
| | | |

A szolubilizálás a Propellent 11 (lecitin) hatóanyagrendszerben szobahőmérsékleten könnyen végbemegy. Az (a) rendszer - 60 °C-ig, a (b) rendszer - 50 °C-ig stabil, így a nyomás alatti töltéshez szükséges hideg eljárással való töltés megvalósitható.

13. példa

Glicerol foszfatidek alkalmazása

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

| • | Beclometazon dipropionát | l tömegrész |
|----|--------------------------|---------------|
| | Foszfatidil szcrin | 14 tömegrész |
| | Propellent 11 | 270 tömegrész |
| 55 | Beclometazon dipropionát | 1 tömegrész |
| | Foszfatidil etanolamin | 14 tömegrész |
| | Propellent 11 | 270 tömegrész |
| | Salbutamol bázis | l tömegrész |
| €0 | Foszfutidil szerint | 14 tömegrész |
| | Propellent 11 . | 270 tömegrész |
| | | |

| | $\overline{}$ | _ | - | _ | - |
|---|---------------|-----|---|-----|----|
| 1 | · | • • | Ξ | : • | • |
| • | • | , | • | ٠., | ٠. |

| | | 9 | 196 303 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------|
| Fos | butamel házis zfatidil etanolamint pellent 11 | 1 tömegrész 14 tömegrész 270 tömegrész | |
| ame tásá | dy alkalmas volt acr | elt, tiszta oldírtot nyerünk, oszolos készítmények előállí- | ē |
| | 14 | . példa | 10 |
| | Összehasanlı | itó készitmények | |
| (1) | Beclomethason dipropionat Propellent 11 Propellent 12 | 1 mg/ml 270 mg/ml 1080 mg/ml | 15 |
| (2) | Salbutamol bázis Propellent 11 Propellent 12 | 2 mg/ml 339 mg/ml 1018 mg/ml | 20 |
| (3) | Atropin bázis Propellent 11 Propellent 12 | 1 mg/ml 270 mg/ml 1080 mg/ml | 25 |
| (4) | Formoterol- hidroklorid Aszkribil-palmitát Propellent 11 Propellent 12 | 0,2000 mg/ml 0,2000 mg/ml 341,4125 mg/ml 1024,2375 mg/ml | 30 |
| (5) | Formeterol- hidroklorid E vitamin-acctát Propellent 11 Propeilent 12 | 0,24100 mg/ml 2,7000 mg/ml 339,8400 mg/ml 1019,5200 mg/ml | 35 |
| (6) | Formotero!- hidroklorid Propellent 11 Propellent 12 | 0,1800 mg/ml 202,0680 mg/ml 1145,0520 mg/ml | 40 |
| (7) | Formoterol bázis Propeilent 11 Propellent 12 | 0,1600 mg/ml 202,0710 mg/ml 1145,0690 mg/ml | 45 |
| (8) | Formoterol- hemiszulfát Propellent 11 Propellent 12 | 0.1600 mg/ml 202.0710 mg/ml 1145,0690 mg/ml | 50 |
| (9) | Formoterol- fumarát E-vitamin-acetát Propellent 11 Propellent 12 | 0.2400 mg/ml 2.7000 mg/ml 339.8400 mg/ml 1019.5200 mg/ml | 65 |
| (10) | Formaterel-famein Dropellent 11 Propellent 12 | 9.2400 mg ml 240.5150 mg ml 1021.5450 mg ml | 60 |
| /11 ₂ | Propose METHOD MarkStratut Pupplish 5-7 | 3.02 mg m1 207.33 mg di 201. 7 mg di | |

| that Elichery F | | |
|------------------|---------------|---------------|
| | 4 15:4:21 | 3.00 mg/ml |
| Party Alling 14 | 2013 1 mg but | 199.2 Emg int |
| irri, kilkat (12 | 1140.70 mg/mt | Hars, Oargins |

| (13) Lecicorte a | 2.00 mg/mil | 5.00 mg na |
|------------------|---------------|---------------|
| Propellent . I | 271.20 mg/mi | 403,60 mg/ml |
| Propallent 12 | 1084,80 mg/ml | 953,40 mg mil |

| , | (14) | Beclomethason deprepional | ! | tömegrész |
|---|------|---------------------------|---|-----------|
| , | , | Propellent 11 | | tömegrész |

A fenti készitmények előállításánál mindenben az i gélda szerint jártunk el, kivéve, hogy nem alkalmaztmak gilcerin-foszlátidot. A készítmények mindegyikében a hatónnyag szuszpenzióban maradt és oldógás még hesszi bb éllás etán sem volt elérhető.

Szahadalmi igénypontok

 Eljárás acroszolos gyógyszerkészítményekben a Flór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagol ban rosszul eldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tőmegrész glicerin-foszfati-f jelenlétében homogenizáljuk.

2. Az 1. igényponi szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy glicerin-foszfatidként foszfatidil-kolint, foszfatidil-etanol-amint. foczfatigii-inozitolt, foszfatidiiszerint, foszfatidil-glicerint vagy foszfatidsavat alkalmazenk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve. hogy glicorin-foszfatiáként foszfatidil-kolint alkalmazunk.

4. Az 1 - 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás. azzal jellemezve, hogy a batóanyagot, a trikolórmonofluorát hajtóanyagot és a glicerin-foszfatidot keveréssel homogenizáljuk.

 Az 1. igénypont szerinti eljárás, aztal jellemezre. hogy lisztitott glicerin-foszfinidet alkalınaznak.

 A 2-4, igénypontok bár relyike szarinti eljárás azzol jellemezne, hogy hajteeny igként triklór-monofluor-metánt, dilliór-difluor-metánt, monoklor-trifluor-metáni, diklér-mone deor-metáni, monoklóidifluor-metánt, triklét-trifluci-metánt, diklét-letrafluor-etant, monoklór-centaduer-etant, 73.8 % diklórdifluor-metán és 26.2 % 1.1-difluor-cián-azectrop keverékét, vagy erek keverékét alkalınazzuk

7. Az I = 6. igenypontok szerinti eljátás, azzer felic-

medee, hogy társoldószart alkalmagunk.

8. Az 1 - 7. igénypomok szerinti eljábás, uzzar kerea czer, begy batérnyczkém bretamet acom. "agy dipropionali zairmazēkāt bet mat hi zatra, vijeti pienāt, actiti, zagy valerāt striktu zelizt. A trait salbutamoj hāzīm, arrepin hāzīst et pie vilo vale. haimazunk.

Maypontok sterant of the scalar discrete or any of the scalar discrete or the scalar discrete of the scalar discrete or the scalar discre 2. Az 1 meet het verde de teer ne ngaga intiferr To the true: La tallerine

10

10. Az 1-7. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemézve, hogy hatóanyagként diazepámot, lorazepámot, propranolol-hidrokloridot, hidrokortisont,

fluocinolon-acetonidot, triamcinolon-acetonidot, xilometazolin-hidrokloridot, bitolterol-mezilátot vagy lacicortont alkalmazunk.

Rajz nélkül

7

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

| L DLACK BURDERS |
|-------------------------------------------------------|
| ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES |
| ☐ FADED TEXT OR DRAWING |
| ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING |
| ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES |
| ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS |
| ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS |
| ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT |
| REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY |
| OTHER: |

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents will not correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox